Beiträge

zur

Ergründung des Wesens der Uraemie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt der

hohen medicinischen Fakultät zu Erlangen

am 30. Juli 1886

von

Emil Rosenthal
aus Bromberg (Prov. Posen).

Erlangen 1887.
Druck der Universitäts-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546420_0077

Beiträge

zur

Ergründung des Wesens der Uraemie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt der

hohen medicinischen Fakultät zu Erlangen

am 30. Juli 1886

von

Emil Rosenthal
aus Bromberg (Prov. Posen).

Erlangen 1887.
Druck der Universitäts-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät.
Referent: Professor Dr. Penzoldt.

Seinen teuren Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

Die folgenden Untersuchungen sind auf Veranlassung und mit freundlicher Unterstützung des Herrn Professor Dr. Fleischer ausgeführt.

Mit in erster Linie unter denjenigen Krankheitsprocessen, die schon seit mehreren Jahrzehnten das lebhafteste Interesse aller ärztlichen Forscher auf sich gezogen haben, steht wol ohne Zweifel der Symptomencomplex der urämischen Intoxication. Dementsprechend verfügen wir auch über eine sehr reichhaltige, dieses Krankheitsbild behandelnde Literatur; die verschiedensten theoretischen Erwägungen, die verschiedensten auf klinischen und experimentellen Beobachtungen basirenden Hypothesen sind publicirt worden, aber noch Keinem ist es gelungen, eine von allen oder doch wenigstens von den meisten Fachmännern anerkannte Erklärung der Symptome der urämischen Intoxication zu geben. Die Anschauungen über das Wesen dieser Krankheit sind noch heute sehr geteilt; und zwar stehen sich namentlich zwei Theorien gegenüber: eine „mechanische“ und eine „chemische“.

Die „mechanische“ Theorie, die schon früher von einzelnen englischen Autoren in Erwägung gezogen worden war, wurde in Deutschland zuerst von Traube und seinen Schülern gelehrt. Nach ihnen ist die Ursache für die urämischen Erscheinungen zu suchen in einem acut entstehenden Oedem und in Anämie des Gehirns. Sie stützen ihre Theorie auf Traube's Beobachtung, dass Urämie fast ausschliesslich bei Hypertrophie des linken Herzventrikels vorkomme, und nehmen nun an, dass infolge dieser Hypertrophie der Austritt von Blutwasser aus den feineren Gehirnarterien bedingt werde, und durch das nun auftretende Oedem eine Compression

der Capillaren und Venen und so dann notwendigerweise Anämie der Gehirnsubstanz zustande komme. Ob nun Coma oder Convulsionen oder beides zusammen sich zeigten, hänge davon ab, ob dieser oder jener oder mehrere Teile des Gehirns gemeinsam anämisch wären.

Diesen Anschauungen gegenüber muss vor allem hervorgehoben werden, dass es nicht zur Regel, sondern zur Ausnahme gehört, dass bei der Section an Urämie Verstorbener ein Gehirnödem gefunden wird. Aber nicht nur diese eine Erfahrung zeigt die Unrichtigkeit der Traube'schen Theorie, sondern auch noch viele andere Momente, die Traube als notwendig für das Zustandekommen der urämischen Erscheinungen ansieht, können oft bei dieser Krankheit fehlen, wie dies durch die bekannten trefflichen Arbeiten Bartels' überzeugend nachgewiesen ist.

Was nun die zweite, die „chemische" Theorie anbetrifft, so fand dieselbe ihren ersten Vertreter in Frerichs. Derselbe glaubte, dass der im Blut und in den Geweben zurückgehaltene und daselbst durch ein Ferment in kohlensaures Ammoniak umgewandelte Harnstoff das der Urämie zu Grunde liegende Agens sei. Gegenüber dieser Annahme ist nun nachgewiesen worden, dass Ammoniakcarbonat zwar eine für den tierischen Organismus stark giftige Substanz sei, dass aber nach den von Rosenstein ausgeführten Experimenten dasselbe immer nur dieselben, der Epilepsie ähnlichen Symptome hervorrufen könne, während doch bei der Urämie durchaus nicht immer die gleichen Erscheinungen auftreten. Ausserdem haben Kühne und Strauch trotz sehr genauer Untersuchung im Blute Urämischer entweder gar kein Ammoniak oder doch nur so geringe Mengen, wie sie in keinem Verhältnis zur Heftigkeit der Erscheinungen standen, gefunden. Ebensowig hat Fleischer *) in Fällen von Urämie, bei welchen schliesslich der urämische Anfall aufhörte, die Nieren wieder wegsam wurden und ganz enorme Mengen Urin in ganz kurzer Zeit ausgeschieden wurden, jemals den frisch

*) Verhandlungen des IV. Congresses für innere Medicin, Wiesbaden 1885. Ueber Urämie.

entleerten Harn alkalisch gefunden, was doch hätte der Fall sein müssen, wenn der in Ammoniakcarbonat umgewandelte Harnstoff als solches ausgeschieden worden wäre; und dieses letztere muss doch sicher vorausgesetzt werden, wenn man nicht annehmen will, dass gleichzeitig mit dem Wiederwegsamwerden der Nieren auch wieder eine Rückbildung von kohlensaurem Ammoniak in Harnstoff eintritt.

Da durch all' diese Einwände wol zur Genüge bewiesen worden ist, wie hinfällig die von Frerichs aufgestellte Theorie ist, kann es nicht wunderbar erscheinen, dass dieselbe, obwohl sie seiner Zeit mit Recht so grosses Aufsehen gemacht und so viel Anklang gefunden hat, jetzt fast allgemein verlassen ist, und dass man eine andere Erklärung für die Entstehung der Urämie zu geben bestrebt gewesen ist. Bei diesen theoretischen Erwägungen richtete man jetzt sein Augenmerk ganz besonders auf die ganz bekannten Beobachtungen, dass, im Falle die Nieren infolge einer Erkrankung ihre secretorischen Functionen nicht mehr in normaler Weise erfüllen können, die im Harn gelösten Endproducte des Stoffwechsels nicht zur Ausscheidung gelangen, sondern im Blute und wol auch in den Geweben zurückgehalten werden; und fussend auf diese Erfahrungen nimmt nun eine dritte Theorie, die jetzt allgemein als „Retentionsstheorie" bezeichnet wird, an, dass eine Anhäufung dieser zurückgehaltenen Harnbestandteile eine vergiftende Wirkung auf den Organisnismus ausübe und so die Erscheinungen der Urämie veranlasse.

Ob nun aber durch eine Anhäufung dieser mit dem Harn zurückgehaltenen Stoffe eine der Urämie gleiche oder ähnliche Intoxication des Organismus wirklich hervorgerufen werden könne, und welcher oder welche Stoffe das vergiftende Element seien, dies musste noch durch Experimente zu ergründen und festzustellen unternommen werden. Ist es der Harnstoff, sind es die Salze oder sind es die sogenannten Extractivstoffe? Dies mussten die Forscher zu eruiren suchen. Und in der That wurden eine Reihe von mühevollen Experimenten, eine Reihe mannigfaltiger chemischer Untersuchungen angestellt, aber die Ergebnisse waren sehr verschieden und

widersprachen sich oft aufs entschiedenste. — Eine Reihe von Arbeiten wurde veröffentlicht und am häufigsten in ihnen der Harnstoff als das giftige Agens angegeben. Ganz besonders traten für diese Ansicht Voit und Oertel ein, welche auf Grund der zwei bekannten von letzterem angestellten Versuche behaupten, dass der Harnstoff, wenn er im Körper das zu seiner Ausscheidung notwendige Wasser vorfinde, keine Einwirkung auf den Organismus hat, dass aber bei Zufuhr von Harnstoff und gleichzeitiger Entziehung von Wasser und dadurch verhinderter zu schneller Ausscheidung des ersteren beim Hunde urämische Symptome auftreten.

Diese, wie schon gesagt, auf nur zwei Versuchen sich stützenden Behauptungen Voit's und Oertel's sind jedoch von Fleischer durch eine grössere Anzahl von Versuchen, bei denen ebenfalls Wasserentziehung angewandt wurde, und bei denen die Bedingungen vielfach variirt wurden — indem nämlich der Harnstoff den Hunden sowohl vom Magen aus zugeführt, als auch in das Blut (vena jugularis) als auch in die Peritonealhöhle eingespritzt wurde —, völlig widerlegt worden; denn bei keinem dieser Versuche trat irgend ein Symptom auf, welches den urämischen auch nur ähnlich war, niemals wurde Erbrechen oder Dyspnoë oder Krämpfe beobachtet. Um jedoch noch noch besonders dem Einwande vorzubeugen, dass bei seinen Versuchen — und zwar vor allem beim Einspritzen des gelösten Harnstoffes in die Peritonealhöhle — derselbe trotz Wasserentziehung dennoch zu rasch ausgeschieden werde, hat Fleischer bei einem c. 10 ℔ schweren Hunde, dem im Laufe einer Stunde 40 grm. Harnstoff eingespritzt waren, den in dieser Zeit ausgeschiedenen resp. durch den Katheter entleerten Harn auf seinen Harnstoffgehalt sehr genau untersucht. Es ergab sich hierbei, dass nur 8 grm. Harnstoff darin enthalten waren, dass also noch 32 grm. im Organismus sich befanden; und trotzdem war keine der urämischen Erscheinungen aufgetreten.

Somit hat also Fleischer nachgewiesen, dass eine Aufhäufung von Harnstoff beim Hunde wenigstens keine urämische Intoxication hervorrufe. Sind wir nun aber berechtigt, diese Erfahrung auch auf den Menschen zu übertragen, besonders

da durch Bartels, v. Jürgensen, Knapp und Andere gezeigt worden ist, dass bei Nephritis und anderen Erkrankungen der Harnwege eine verminderte Harnstoffmenge ausgeschieden werde? Hat doch Fleischer selbst bei Nephritikern, besonders solchen, welche an urämischen Symptomen litten, ein Verunreinigung des Speichels mit Harnstoff nachgewiesen, welche bei gesunden Menschen fehlt. Scheint es also hiernach nicht, als wenn beim Menschen dennoch der Harnstoff das giftige Agens für Erzeugung der Urämie sei? Nun hat aber Fleischer bei einem zur Nekroscopie gekommenen Urämiker bald nach dem Tode Lunge, Leber, Gehirn, Blut und Oedemflüssigkeit aufs sorgfältigste untersucht, aber durchaus keinen vermehrten Harnstoffgehalt nachweisen können, und ist hiermit also festgestellt, dass es auch ohne Retention von Harnstoff zu den Erscheinungen der Urämie kommen kann.

Wenn nun so die Unabhängigkeit der urämischen Intoxication von einer Anhäufung von Harnstoff im Organismus constatirt worden ist, so fragt es sich, welcher oder welche anderen Stoffe als giftige Agentia in Betracht kommen können. Um dies eruiren zu können, begann Fleischer gewissermassen nochmals ab ovo und suchte zunächst sicher zu stellen, ob denn im normalen Harne bekannte oder noch unbekannte Stoffe vorhanden sind, welche auf den tierischen Organismus giftig wirken, was ja auch noch von Einzelnen geläugnet wird.

Seine zu diesem Zwecke angestellten Versuche ergaben, dass jedesmal, wenn er klaren, sterilisirten Urin in grösserer Menge in die Blutbahn (jugularis) oder in die Peritonealhöhle einfliessen liess, sehr starkes und lang anhaltendes Erbrechen sich einstellte. Obwohl nun nur dieses eine und keines der vielen anderen Symptome beobachtet wurde, so muss dieses positive Ergebnis, dass im normalen Harn Stoffe enthalten sind, die, in die Blutbahn oder Peritonalhöhle infundirt, Erbrechen hervorrufen, als sehr wichtig für die weiteren Untersuchungen über die Ursachen der Urämie erscheinen; denn es gehört ja das Erbrechen mit zu den ersten und wesentlichsten Symptomen dieser Krankheit. Da es aber nicht unmöglich schien, dass bei dieser Versuchsanordnung die im Harn gelöste causa peccans — weil in zu verdünntem Zu-

stand — nur Erbrechen erzeugt, dass dagegen, wenn sie in concentrirterem Zustand in den Organismus aufgenommen wird, auch Coma, Dyspnoë, Krämpfe und vielleicht sogar der Tod hervorgerufen wird, stellte Fleischer in Gemeinschaft mit seinem Schüler Müller [1]) folgende Versuche an. Der von mehreren Tagen gesammelte Hundeurin wurde eingedampft, der Rückstand mit Aether und dann mit absolutem Alkohol extrahirt; nun wurde einmal der Aether resp. Alkohol verdampft und die Rückstände in wenig Wasser gelöst, und zweitens das in Aether und Alkohol Unlösliche gleichfalls in wenig Wasser gelöst, und jetzt das eine oder das andere Extract in die vena jugularis eingespritzt. Er ergab sich, dass das Aetherextract keine Symptome, das Alkoholextract Erbrechen hervorruft, während bei der Infusion des in Aether und Alkohol unlöslichen, in Wasser aber gelösten Rückstandes infolge Gerinnung des Blutes sehr schnell der Tod eintritt. Infolge des zuletzt genannten Übelstandes wurde dann die Peritonealhöhle zur Infusion gewählt und aus den mit dieser Abänderung gemachten Versuchen, welche ein übereinstimmendes Resultat ergeben haben, geht hervor, dass der Harn Gifte enthält, welche in wenig Wasser gelöst, also in concentrirtem Zustande in die Peritonealhöhle eingeführt eine Reihe von Symptomen (Coma, Dyspnoë, Krämpfe und Tod) veranlassen, welche auch bei der urämischen Intoxication des Menschen beobachtet werden. Dass jene Symptome nicht auf eine directe Reizung des Peritoneums allein zurückzuführen sind, dafür scheint die Beobachtung zu sprechen, dass stets erst einige Zeit nach beendigter Infusion — in einer Zeit, wo bereits eine Resorption angenommen werden kann — und nicht während derselben die Brechbewegungen als erstes Symptom auftreten, während bei den früheren Versuchen, bei denen das alkoholische Extract in die Blutbahn infundirt wurde, die Würgbewegungungen während des Einfliessens eintraten. In dem alkoholischen Extract scheint ein Teil der auf das Brechcentrum reizend wirkenden Stoffe vorhanden zu sein; dagegen enthält das letzte Extract noch

1) Ueber Urämie. Inaugural-Dissertation v. R Müller. Erlangen 1885.

ebenfalls sehr viel von jenen Substanzen und daneben noch solche, welche andere Wirkungen entfalten. Durch Tierkohle werden jene Stoffe nicht zurückgehalten.

Nachdem nun einmal erst dieses durch Experimente constatirt worden war, musste man jetzt jene Stoffe genauer kennen zu lernen und eventuell zu isoliren suchen. Infolgedessen unternahmen wir es denn, auf dem eben gezeichneten Wege weiter zu gehen, um so zu versuchen, der Lösung der Frage nach dem Wesen der Urämie immer näher zu kommen.

Um zunächst dem oben schon angedeuteten und theoretisch zurückgewiesenen Einwande, dass bei der Infusion in die Peritonealhöhle das Erbrechen durch directe Reizung des Peritoneums hervorgerufen werde, zu begegnen, entschlossen wir uns, es mit der subcutanen Injection zu versuchen. Und nun fanden wir auch bei dieser Versuchsanordnung dieselben Resultate, wie Fleischer und Müller, und zwar sowohl bei Kaninchen als auch bei Hunden, nur dass bei den Kaninchen natürlich kein Erbrechen auftrat. Nachdem so von uns experimentell nachgewiesen war, dass auch bei dem durch Einspritzen von concentrirtem Harn künstlich hervorgerufenen, der Urämie ähnlichen Symptomenbild das Erbrechen nicht auf eine Reizung des Peritoneums, sondern auf eine Reizung das Brechcentrums zurückzuführen sei — wie ja auch schon von Leube durch einen Versuch bei einem urämischen Patienten bewiesen ist, dass die denselben belästigenden von Seiten des Magens aufgetretenen Symptome nicht durch eine centrale Ursache herbeigeführt werden —, nachdem dies also constatirt worden war, kehrten wir bei den späteren Versuchen aus Bequemlichkeitsgründen wieder zur Injection in die Peritonealhöhle zurück.

Wir lassen nun der Reihe nach die Protokolle der einzelnen von uns angestellten Tierversuche folgen und werden dann am Schluss der Arbeit noch eine kurze zusammenhängende Übersicht der gewonnenen Resultate geben.

I.

80 Ltr. normalen menschlichen Harns werden zuerst auf freiem Feuer, dann auf dem Wasserbade eingedampft, der

Rückstand mit Aether, dann mit kaltem und heissem absoluten Alkohol und schliesslich mit Tierkohle extrahiert. Von dem jetzt resultirenden Rückstand (also in Aether, kaltem und heissem Alkohol unlöslich) werden 20 grm. in heissem Wasser gelöst und um 12^{15} Uhr mittags einem kräftigen Kaninchen mittels einer Pravaz'schen Spritze subcutan injicirt.

Während und gleich nach der Injection keine abnormen Erscheinungen. Circa 15 Minuten nach derselben liegt das Tier apathisch mit von sich gestreckten Extremitäten auf dem Bauch. Die Pupillen sind abnorm weit. Sehr starke Dyspnoë. Bald darauf mässige Krämpfe, bei welchen das Kaninchen von der einen auf die andere Seite fällt; wieder etwas später treten fibrilläre Zuckungen der Muskulatur auf. Schliesslich tiefes Coma, Reactionslosigkeit und um 2^{45} nachmittags Tod.

Die am anderen Tage vorgenommene Section ergab nichts Abnormes.

II.

Die braunen Schmieren, die sich bei Behandlung des nach dem Eindampfen des Harnes resultirenden Rückstandes mit absolutem Alkohol absetzen, werden gesammelt, in aqu. dest. gelöst und heiss durch Tierkohle filtrirt. Das Filtrat wird in 30 kcm. Wasser gelöst — es reagirt schwach sauer — und davon der sechste Teil, also c. 5 kcm. gleich wie beim ersten Versuch einem kräftigen Kaninchen um 11^{30} Uhr mittags subcutan injicirt.

Es erfolgt überhaupt keine Wirkung.

III.

50 grm. von dem nach gleicher Behandlung wie bei Versuch I. in Aether und absolutem Alkohol unlöslichen Harnrückstande werden in 80 kcm. aqu. dest. gelöst und mittels Troicart und Trichter einem sehr grossen Jagdhunde um 4^{35} Uhr nachm. in die Peritonealhöhle injicirt.

Der Hund, der, nachdem er angebunden und während der Injection sehr unruhig gewesen, wird nach erfolgter Injection vollkommen ruhig, aber entschieden dyspnoisch.

5^{55} h. nachm. treten heftige Brechbewegungen und gleich darauf Erbrechen ein.

Bis c. 7 h. abends noch öfters Brechbewegungen. In der Nacht und am anderen Morgen noch mehrmals Erbrechen.

IV.

Der von 11 Tagen gesammelte Harn eines mittelgrossen Dachshundes, welcher mit 150 grm. rohem Pferdefleisch und 100 kcm. Wasser täglich gefüttert worden war, wird auf dem Wasserbade eingedampft und der Rückstand mit grossen Mengen absoluten kalten Alkohols ausgezogen, bis der abfliessende Alkohol nicht mehr gefärbt ist. Das jetzt Restirende wird gut getrocknet, fein gepulvert und nochmals mehrfach mit absolutem Alkohol extrahirt. Der nunmehrige Rückstand (R) wiegt nach dem Trocknen bei 40^{0} zusammen 47 grm.

Circa ein Drittel R. (15 grm) werden in Wasser gelöst, dann so lange mit Tierkohle behandelt, bis die Flüssigkeit fast farblos ist — die Kohle wird noch einige Male mit heissem aqu. dest. nachgewaschen —, schliesslich die Flüssigkeit bis auf 15 kcm. eingedampft und einem kleinen Hunde von c. 8 Pfund Gewicht mittels Pravaz'scher Spritze subcutan injicirt.

Die eingeengte Flüssigkeit reagirt ziemlich stark sauer und ist beim Erkalten etwas trüb.

11^{11} h. vorm. Injection.

Gleich nach derselben sehr starke Unruhe.

11^{17} h. sehr starke Brechbewegungen und häufiges Erbrechen, welcher Zustand bis 11^{45} mittags andauert und zwar auch noch, nachdem der Magen bereits ganz leer ist, so dass zum Schluss nur noch Schleim erbrochen wird.

12^{30} Hund liegt in tiefem Coma mit von sich gestreckten Extremitäten auf der Seite. Starke Dyspnoë.

12^{50} Hund wird wieder munterer und erholt sich nach und nach.

V.

Nachdem der Hund einen Tag wieder in der Freiheit gewesen, sich fast völlig erholt und auch wieder gefressen hat, wird heute ein zweiter Versuch mit ihm angestellt.

Ein Drittel R (15 grm.) — siehe Versuch IV — wird bei 100° mehrere Stunden getrocknet und wiegt dann nur noch 14 grm. Dieselben werden in einer Platinschaale verascht. — Platinschaale + Asche wiegen 71 grm.; Platinschaale allein 66 grm., also Asche allein 5 grm. — Diese 5 grm. werden in aqu. dest. gelöst, wobei sich fast die ganze Gesamtasche löst.

Das Filtrat reagirt alkalisch, braust aber mit Säuren nicht auf.

11 ^{20} h. vorm. Subcutane Injection des gesammten Filtrates; heute während und nach derselben durchaus keine Unruhe.

Während der folgenden Stunden wird keine Spur von irgend einer Brechbewegung beobachtet. Der Hund liegt zwar hinfällig auf der Seite, ohne dass jedoch das Bewusstsein irgend wie gestört zu sein scheint, und dass eine stärkere Dyspnoë bemerkt wird. Ab und zu treten leichte Muskelzuckungen auf, welche aber wol kaum als Convulsionen zu deuten sind.

Am anderen Morgen wird der Hund todt aufgefunden. Von erbrochenen Massen findet sich jedoch keine Spur.

Die vorgenommene Section ergibt eine sehr starke Hyperämie der Leber, Trockenheit und Blässe der Serosa, normale Milz und Nieren, durchaus lufthältige Lungen, normales Herz und Blässe der weichen Häute des Gehirns.

VI.

Von dem in Aether, kaltem und heissem Alkohol unlöslichen Harnrückstande — siehe Versuch I. — werden 15 grm. in heissem aqu. dest. gelöst und einem kleinen Hunde um 1 ^{35} h. nachm. wie früher subcutan injicirt.

Nach c 1 Stunde tritt einmaliges Erbrechen auf. Sonst weiter keine abnormen Symptome.

VII.

100 Ltr. normalen menschlichen Harns werden, wie bei Versuch I, erst auf freiem Feuer, dann auf dem Wasserbade eingedampft und dann mit kaltem absoluten Alkohol — es

werden dazu ungefähr 12–15 Ltr. verwendet — ausgewaschen. Der in Alkohol unlösliche Rückstand (nennen wir ihn B) wiegt, im Verdauungsschrank und auf dem Wasserbade längere Zeit getrocknet, 1350 grm. und ist braun gefärbt. Derselbe lässt sich sehr schwer pulvern, weil er sofort, schon in der Reibschaale, Wasser anzieht.

Von B. werden 100 grm., entsprechend $7^1/_2$ Ltr. normalen Urins, noch einige Zeit bei 60° getrocknet und dann das resultirende ganz feine Pulver solange mit absolutem Alkohol behandelt, bis der abfiltrirende Alkohol nur noch ganz wenig gefärbt ist. Der in diesem Alkohol unlösliche Rückstand wird mit gleichen Teilen Alkohol und Aether — ungefähr 200 kcm. — behandelt und dann Alkohol und Aether abfiltrirt. Das jetzt resultirende nur noch gelbbraun gefärbte Pulver, welches sich ganz gut pulvern lässt, wird bei Körpertemperatur in 140 Wasser gelöst; man erhält eine kaffeebraune Flüssigkeit, welche stark aromatisch riecht und stark sauer reagirt.

Von dieser Flüssigkeit (B^1) werden 20 kcm, welche 1 Ltr. normalen Harns entsprechen, einem kleinen schwarzen Hunde von c. $7^1|_2$ ℔ Gewicht um 11^{45} h. vorm. per Troicart in die Peritonealhöhle infundirt.

Während des Einfliessens ist der Hund auf's äusserste unruhig, wird jedoch gleich nach Beendigung der Infusion wieder ruhig.

11^{52} h. treten starke Brechbewegungen und Erbrechen fester Massen ein.

11^{58} h Coma und Dyspnoë. Der Hund liegt ganz teilnahmslos mit von sich gestreckten Extremitäten auf der Seite. Öfters treten Zuckungen der Schultermuskulatur und später auch derjenigen der Extremitäten auf. Die Brechbewegungen und das Erbrechen dauert fort bis c. 12^{50} nachm., doch wird zuletzt nur noch gräulich gefärbte Flüssigkeit erbrochen. Während dieser Zeit wird der Hund manchmal wieder munterer, um jedoch bald wieder in Coma zu verfallen. Am anderen Morgen hat sich der Hund bereits wieder erholt.

VIII.

Von B^1 werden 80 kcm. solange mit Tierkohle filtrirt, bis eine klare, schwach hellgelbe Flüssigkeit zurückbleibt; diese wird auf dem Wasserbade concentrirt, nochmals mit Tierkohle filtrirt und bis auf 16 kcm. eingedampft. Die jetzt resultirende, stark sauer reagirende Flüssigkeit hat die Farbe eines mittelfarbigen Urins.

Die Hälfte dieser Flüssigkeit, entsprechend 2 Ltr. normalen Harns, wird einem kleinen Hunde um 1^{25} h. nachm. wie früher subcutan injicirt.

Schon nach c. 5 Minuten treten starke Brechbewegungen und Erbrechen fester Massen auf. Beides dauert bis c. $2^1/_2$ h. nachm. fort.

Sonst keine abnormen Symptome.

IX.

400 grm. von dem Gesammtrückstand B — siehe Versuch VII — werden in c. 500 kcm, aqu. dest. gelöst und dann bei einer Temperatur von c. 40° solange durch Tierkohle filtrirt, bis die vorher schwarzbraune Flüssigkeit ein hellgelbes Aussehen hat. Die Filtrate und das Waschwasser der Kohle werden auf einem Wasserbade concentrirt und die jetzt wieder dunkler gefärbte Flüssigkeit nochmals durch mässige Mengen Tierkohle entfärbt und schliesslich wieder nach längerer Auswaschung der Kohle concentrirt. Bei den mehrfach vorgenommenen Concentrationen scheiden sich jedesmal grössere Mengen von scheinbar anorganischen, wenig gefärbten Salzen ab, welche gesammelt werden und ein Gewicht von ungefähr 50 – 60 grm. haben. — Das davon befreite Filtrat, welches c. 80 kcm. beträgt, wird zur Hälfte mit concentrirter reiner Weinsäure behandelt, wobei sich grosse Mengen von weinsaurem Kali abscheiden, welche durch Filtration entfernt werden. Die jetzt restirende Flüssigkeit wird bis zur Trockene eingedampft und mit Alkohol absolutissimus — 99,8 % — mehrfach extrahirt. Es resultirt ein gelbes alkoholisches Filtrat, welches aufgehoben wird. Der in absolutem Alkohol unlösliche Rückstand wird in c. 30 kcm.

destillirten Wassers gelöst, wobei sich wiederum nicht unbeträchtliche Mengen weisser, in Wasser unlöslicher Salze abscheiden. Das von ihnen befreite Filtrat zeigt eine burgunderrote Färbung, reagirt ziemlich stark sauer und entspricht also 15 Ltr. normalen menschlichen Harns. Von dieser Flüssigkeit werden entsprechend 2 Ltr. Urins einem kleinen Hunde um 11^{35} h. mittags wie früher subcutan injicirt.

Während und nach der Injection zeigt der Hund eine sehr grosse Unruhe.

Sonst keine abnormen Erscheinungen bis auf einige Brechbewegungen, die jedoch nicht sicher als solche bezeichnet werden können.

X.

Von demselben Filtrat, das zu Versuch IX benutzt worden ist, wird, nachdem dasselbe mit kohlensaurem Natron alkalisch gemacht, entsprechend c. 4 Ltr. normalen menschlichen Harns einige Tage später demselben Hund, der bei Nr. IX als Versuchstier gedient hat, subcutan injicirt.

Da der Hund während und nach der Injection sich völlig ruhig verhält, scheint dieselbe ihm keine Schmerzen verursacht zu haben.

Irgend welche abnormen Symptone werden nicht beobachtet.

XI.

Von B wird ein Teil, entsprechend über 4 Ltr. Urin, in 100 aqu. destill. gelöst und davon die Hälfte — also entsprechend etwas über 2 Ltr. Harn — vermittelst einer mit einem gebogenen durchbohrten Dorne versehenen Spritze einem ungefähr 10 Pfund schweren Hunde um 4^{15} h. nachm. in die Peritonealhöhle injicirt.

4^{21} tritt Erbrechen ein.

Einige Minuten später legt sich der Hund comatös auf die Seite. Erbrechen tritt immer wieder ein, und treten auch, nachdem der Magen bereits leer ist, noch heftige Brechbewegungen auf. Hund sehr stark dyspnoisch.

Nach c. 1 Stunde treten starke, deutliche Convulsionen in den oberen Extremitäten auf, die sich später auch an den unteren Extremitäten und am ganzen Körper einstellen, sich immer schneller wiederholen und sich wieder etwas später zu starken Krämpfen ausbilden, welche dann gleichfalls immer schneller auf einander folgen. Bei diesen Krämpfen wird nach einem kurzen tonischen Anfangsstadium zunächst der ganze Körper opisthotonisch gestreckt, worauf dann klonische Zuckungen im Gesicht und in den Extremitäten auftreten und blutiger Schaum vor den Mund tritt.

Der letzte dieser Krampfanfälle wurde von uns um $9^1/_2$ Uhr abends beobachtet.

Am anderen Morgen fanden wir den Hund todt vor.

Die Section ergab einen vollständig intacten Darm und in der Peritonealhöhle eine nur ganz geringe Menge schwach blutig gefärbter Flüssigkeit.

XII.

Von B. wird eine bestimmte Menge in aqu. destill. gelöst und solange mit absolut gereinigter Tierkohle gereinigt, dass schliesslich ein Filtrat von 260 kcm., welches in dünnen Schichten kaum, in dickeren weingelb gefärbt ist und auf Lacmus sauer reagirt, restirt. Dieses wird auf dem Wasserbade abgedampft und der Rückstand mit 80% Spiritus behandelt. Das alkoholische Extract wird abfiltrirt — es bleibt dabei noch ein ziemlich starker in Spiritus unlöslicher gefärbter Rückstand — dann abgedampft und der Rückstand in 260 aqu. destill. gelöst. Es entspricht diese Menge von 260 kcm. gleich 26 Ltr. normalen menschlichen Urins, wenn wir annehmen, dass das sämmtliche Gift in den Alkohol übergegangen ist. Von diesem Filtrat werden 20 kcm. — also entsprechend 2 Ltr. Urin — einem circa 10 Pfund schweren Hunde in derselben Weise wie bei Versuch XI um 4^{30} h. nachm. in die Peritonealhöhle injicirt.

Nach c. 15 Minuten noch keine Reaction, keine deutlichen Brechbewegungen.

Überhaupt keine abnormen Symptome.

XIII.

Von der zu Versuch XI. benutzten Flüssigkeit wird entsprechend nicht ganz 1 Ltr. normalen Menschenurins, nachdem dieselbe vorher mit Hülfe von Natrium bicarbonicum alkalisch gemacht worden ist, einem etwas kleineren Hunde, wie früher, in die Peritonealhöhle um 4^{48} nachm. injicirt.

Nach c. 10 Minuten legt sich der Hund auf die Seite und verfällt in ein sehr tiefes Coma, während dessen die Athmung sehr beschleunigt ist. Nach weiteren 5 Minuten treten starke Brechbewegungen und, da der Magen anscheinend leer ist, Erbrechen zuerst schleimiger Massen, dann stark gelbgefärbter Flüssigkeit ein, worauf der Hund wieder in sehr tiefes Coma verfällt und starke Dyspnoë zeigt.

Nach c. 1 Stunde treten leichte Convulsionen zunächst in den oberen Extremitäten auf, die dann auch auf die unteren übergehen und immer stärker werden, bis es schliesslich wieder zu heftigen Krampfanfällen kommt, genau wie sie bei Versuch XI. beschrieben und bei Urämischen beobachtet worden sind.

Um 8^{20} h abends tritt nach einem sehr heftigen Krampfanfalle exitus letalis ein.

Bei der Section wurde der Darm völlig unversehrt, an der serosa desselben eine grosse Anzahl Ekchymosen und in der Peritonealhöhle etwas bräunliche Flüssigkeit gefunden.

XIV.

Von B wird eine grössere Menge in viel destillirtem Wasser gelöst, davon entsprechend 15 Ltr. Harns mit Tierkohle behandelt, bis ein nur schwach gefärbtes Filtrat abfliesst. Dasselbe wird eingedampft und der Rückstand in 80 % Alkohol — sowohl heissem als kaltem — so lange erschöpft, als derselbe noch etwas aufnimmt. Das in Alkohol Lösliche wird wieder abgedampft und in 150 aqu. destill. gelöst und als B_2 für sich aufgehoben.

Das in Alkohol Unlösliche wird in 300 aqu. destill. gelöst, so dass 20 kcm. gleich 1 Ltr. normalen Urins entsprechen; 100 kcm. hiervon — also entsprechend 5 Ltr. Harns

— werden mit Weinsäure gefällt (Kalisalze), auf ein kleines Volumen eingedampft, nochmals mit Weinsäure gefällt und wieder filtrirt. Die überschüssige Weinsäure wird mit frisch gefälltem kohlensaurem Kalk gefällt und von dem Filtrat, das schwach allkalisch reagirt, 40 kcm., entsprechend 2 Ltr. kalifreien Urins, einem kleinen Hunde, der schon zu einem Versuche benutzt worden war, wieder in die Peritonealhöhle injicirt.

Ausser einer eigenthümlichen Kauerstellung, die der Hund an der Wand einnimmt, werden keine abnormen Symptome beobachtet.

XV.

Von dem in Alkohol Unlöslichen und in 300 aqu. destill. Gelösten — siehe Versuch IV. — werden einem ziemlich grossen Dackel 40 kcm. entsprechend 2 Ltr. Urins, ohne dass vorher die Kalisalze gefällt werden, in die Peritonealhöhle injicirt.

Kurz nach vollendeter Injection, vielleicht 4 Minuten später, tritt das erste Erbrechen auf, welches sich nach einiger Zeit mehrmals wiederholt. Der Hund macht einen entschieden schläfrigen Eindruck und kauert an die Wand gelehnt auf dem Boden.

Sonst keine Reaction.

XVI.

Von B, welches sich, nur in aqu. destill. gelöst, bei den Versuchen XI und XIII als evident giftig erwiesen und den Tod der Versuchstiere herbeigeführt hat, wird entsprechend 1,3 Ltr. Urins, nachdem aus demselben nach dem in Versuch XIV geschilderten Verfahren die Kalisalze mit Weinsäure vollständig entfernt worden sind, einem mittelgrossen Hunde in die Peritonealhöhle injicirt.

Bei dem Einspritzen entsteht eine leichte Blutung; sonst keine abnormen Symptome.

XVII.

Von B_2 werden einer dicken Hündin 30 kcm., entsprechend 3 Ltr. normalen menschlichen Urins, um 4^{56} h nachm. in die

Peritonealhöhle injicirt. — Die Flüssigkeit reagirt stark sauer. — Es werden gar keine abnormen Symptome beobachtet; doch muss bemerkt werden, dass wir nicht ganz sicher sind, ob wir bei dem colossalen Fettpolster des Tieres mit dem Dorne in die Peritonealhöhle gelangt sind.

XVIII.

Von B werden 110 grm., entsprechend 8 Ltr. Urins, in 400 aqu. destill. gelöst, so dass jetzt 50 kcm. = 1 Ltr. Harn entsprechen, und dann, ohne mit Tierkohle behandelt worden zu sein, dem kleinen Dackel — siehe Versuch XV — um 4^{25} h. nachm. in die Peritonealhöhle injicirt.

Nach 5 Minuten wird einmaliges Erbrechen beobachtet; sonst zeigt sich weiter keine Reaction.

XIX.

8 grm. Kalium chloratum purum werden in 30 aqu. destill. gelöst und dann — es entspricht die Menge den Kalisalzen von ungefähr 2 Ltr. normalen menschlichen Urins — einem mittelgrossen Hunde um 4^{05} h. nachm. in die Peritonealhöhle injicirt.

Während des Abbindens des Hundes vom Operationstische, was sofort nach vollendeter Injection geschieht, beginnt der Hund bereits colossale Massen zu erbrechen. Dies hält ziemlich lange an. Der Hund zeigt jedoch zunächst weiter keine krankhaften Symptome (kein Coma, keine Dyspnoë etc.).

4^{35} h. richtet sich der Hund, der bis dahin am Boden gelegen, jedoch auf alles reagirt hat, plötzlich auf und erbricht von neuem eine grosse Menge weissgelber fester Massen und schliesslich gallig gefärbte Flüssigkeit Die Brechbewegungen dauern noch eine Weile fort.

Bis $8^1/_2$ h. abends weiter keine Reaction.

Am anderen Morgen ist das Tier noch etwas matt, sonst jedoch normal.

XX.

8 grm. Natrium chloratum purum werden in 30 aqu. destill. gelöst und um $3^3/_4$ h. nachm. einem kleinen Hunde in die Peritonealhöhle injicirt.

Nach c. $1^1/_2$ Minuten beginnt das Tier sehr heftig zu erbrechen; wieder 20 Minuter später tritt erneutes Erbrechen auf.

Sonst keine Reaction.

Um $6^3/_4$ h. abends ist der Hund bereits wieder munter.

XXI.

12 grm. Kalium chloratum purum werden in 100 aqu. destill. gelöst und davon — wegen der Unbändigkeit des Tieres — nur 40 kcm. einer sehr grossen Hündin um $4^1/_4$ h. nachm. in die Peritonealhöhle injicirt.

Sofort, nachdem die Hündin, die sich während der Injection seiner Fesseln zum Teil mit Gewalt entledigt hatte, vollständig frei gemacht worden ist, tritt heftiges Erbrechen ein, das sich in manchmal längeren, manchmal kürzeren Zwischenpausen wiederholt und von sehr starken Brechbewegungen begleitet ist. Um $5^1/_2$ h. nachm. wird wiederum Brechen mit darauffolgenden Brechbewegungen beobachtet.

Sonst keine Reaction; nur — was nebenbei erwähnt wird — eine Art Krampf in den Masseteren, welcher sehr bald nach der Injection auftritt und noch am anderen Mittag zu beobachten ist.

XXII.

5 grm. Kali chloratum purum werden auf freiem Feuer in der dazu nötigen Menge aqu. destill. gelöst und mittels der Pravaz'schen Spritze um 12^{40} h. nachm. einem kleinen, etwa 8 Pfund schweren Hunde subcutan injicirt.

Schon 4 Minuten nach beendeter Injektion treten sehr starke Brechbewegungen mit gleich darauf folgendem mehrmaligem Erbrechen auf.

Nach c. $1^1/_2$ Stunde, während welcher Zeit beide Erscheinungen sich öfters wiederholt haben, treten leichte Zuckungen in den unteren Extremitäten auf, die jedoch auch eine Folge der immer stärker werdenden Brechbewegungen sein können.

Die Brechbewegungen dauern noch diesen und den ganzen folgenden Tag fort, doch wird vom Abend dieses Tages an,

da der Magen anscheinend leer ist, nur noch Schleim — dies jedoch mehrmals — erbrochen.

Am zweiten Tage c. 6 Uhr abends wird das Tier todt aufgefunden.

Die Section ergab ein völlig unversehrtes Peritoneum und infolgedessen natürlich auch einem unverletzten Darm; überhaupt wurde bis auf eine ganz geringe Menge — vielleicht 2 Esslöffel voll — blutig gefärbter Flüssigkeit, die sich im subcutanen Bindegewebe vorfand, nichts Abnormes gefunden.

XXIII.

5 grm. Natrium chloratum purum werden ebenso, wie bei Versuch XXII., gelöst und einem gleichfalls c. 8 Pfund schweren Hunde um 1^{04} h. nachm. subcutan injicirt.

Ausser sehr starker Unruhe während und gleich nach der Injection werden gar keine abnormen Symptome beobachtet.

XXIV.

3 grm. Kalium chloratum purum werden ebenso, wie bei Versuch XXII, gelöst und einem etwas grösseren Hunde um 1^{27} h. nachm. subcutan injicirt.

Bis 1^{40} h. nachm. mit Ausnahme einer starken Unruhe während und gleich nach der Injection nihil. Infolgedessen um 1^{41} h. nachm. Injection von noch 1 grm. ebenso behandeltem Kal. chlorat.

Bis 1^{55} h. nachm. wiederum nihil.

Daher um 1^{56} h. nachm. nochmalige Injection 1 grm. wie oben behandelten Kal. chlorat.

Auch jetzt bis 2^{08} h. nachm. nichts Abnormes. Infolgedessen um 2^{09} h. nachm. Injection von 2 grm. wie oben behandelten Kal. chlorat., sodass dem Tiere jetzt im ganzen 7 grm. injicirt worden sind. Sofort nach der Injection tritt mehrmaliges sehr starkes Erbrechen auf (innerhalb 5 Minuten 6 mal).

Während des ganzen Nachmittags und Abends, sowie auch wahrend des ganzen folgenden Tages werden noch

sehr häufige Brechbewegungen und reichliches Erbrechen beobachtet.

XXV.

$5^1/_2$ grm. Kalium sulphuricum puriss. werden ebenso wie bei Versuch XXII gelöst und einem ungefähr gleich grossen Hunde (Versuch XXIV) um 1^{45} h. nachm. subcutan injicirt.

Bis 2 h. nachm. starke Dyspnoë; sonst nichts.

XXVI.

6 grm. Kalium sulphuricum puriss. werden wieder auf die gleiche Weise gelöst und einem etwas kleineren Hunde subcutan injicirt.

Ausser sehr starker Unruhe während und gleich nach der Injection werden keine abnormen Symptome beobachtet.

XXVII.

4 grm. Natrium chlorat. puriss. werden wiederum auf die gleiche Weise gelöst und einem kleinen Hunde subcutan injicirt.

Es wird nur eine mässige Unruhe während und gleich nach der Injection beobachtet.

XXVIII.

4 grm. Kalium chlorat. puriss. werden wieder ebenso behandelt und um $1^1/_2$ h. nachm. einem kleinen Hunde subcutan injicirt.

Nach c. 10 Minuten werden sehr starke Brechbewegungen mit gleich darauf folgendem Erbrechen bemerkt; beide Symptome halten während des ganzen Nachmittags, des Abends und auch während der Nacht noch an; doch wird zuletzt nur noch Schleim erbrochen.

Am dritten Tage ist das Tier anscheinend wieder ganz wohl und nimmt auch wieder ordentlich Nahrung zu sich.

Fassen wir nun noch einmal kurz zusammen, was sich durch die oben beschriebenen 28 Versuche ergeben hat, so können wir zunächst mit Bestimmtheit behaupten, dass im normalen menschlichen Harne Gifte enthalten sind, welche, in concentrirtem Zustande in die Peritonealhöhle sowohl, als auch subcutan injicirt, beim Kaninchen und beim Hunde ein der urämischen Intoxication ähnliches Krankheitsbild hervorrufen. Welcher oder welche Bestandteile des Harns als das giftige Agens anzusehen sind, kann noch nicht genau gesagt werden; doch ist einmal der Harnstoff sicher auszuschliessen, da wir stets durch wiederholtes Extrahiren mit Aether und Alkohol allen Harnstoff aus dem zur Injection benutzten Material entfernt hatten und dennoch diese der beim Menschen beobachteten Urämie so ähnlichen Krankheitssymptome erhalten haben. Zweitens scheinen die Kalisalze wenn auch nicht allein, so doch mit wirksam zu sein bei der Erzeugung der Urämie. Es scheint nach den Ergebnissen unserer Versuche überhaupt nicht wahrscheinlich, dass nur ein im Harn enthaltener organischer oder anorganischer Stoff infolge von Retention die vielfältigen bekannten charakteristischen Symptome veranlasse; vielmehr glauben wir jetzt behaupten zu können, dass mehrere mit dem Harn zurückgehaltene Stoffe zusammen verantwortlich zu machen sind für den Symptomencomplex der urämischen Intoxication. Das auf das Brechcentrum wirkende und also das Erbrechen verursachende giftige Element scheint ein Kalisalz und zwar wahrscheinlich das Kalium chloratum zu sein.

Weitere Versuche werden nun zu eruiren haben, welche Stoffe die anderen Symptome, die bei der menschlichen Urämie beobachtet werden, hervorrufen. Es ergiebt sich dann, nachdem einmal durch diese Tierversuche ein positives Resultat erzielt worden ist, weiter die Aufgabe von selbst, nachzuweisen, ob auch beim urämischen Menschen eine Aufhäufung jener beim Tiere als giftig erkannten Stoffe stattfindet, ob dieselben nach einem urämischen Anfalle in der Reconvalescenz in grösserer Menge mit dem Harn ausgeschieden werden und ob sie sich in den Leichen von Kranken, die der

Urämie erlegen sind, in grösseren, als den normalen Mengen finden.

Zum Schluss sei es mir noch gestattet, meinem hochgeschätzten Lehrer, Herrn Professor Dr. R. Fleischer für seine gütige Unterstützung bei Anfertigung dieser Arbeit und meinem lieben Onkel und Lehrer, Herrn Professor Dr. J. Rosenthal für die Überlassung des physiologischen Laboratoriums zum Anstellen obiger Versuche meinen verbindlichsten und herzlichsten Dank auszusprechen.